Münster 1936 No 103 Med DISS

Ueber die Einwirkung von Jodsalzen auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel

Dr. med. Heinz Haake

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über die Einwirkung von Jodsalzen auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Heinz Haake
aus Münster / Westf.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Esch.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent; Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0168

Ueber die Einwirkung von Jodsalzen auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel.

Die Wirkung von Jodid auf den Ablauf von intermediären Stoffwechselvorgängen ist bislang nur wenig bearbeitet worden. Schulte-Hostede[1]) untersuchte die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe und fand, daß Jodid starke Wirkungen zeitigt. Es zeigten sich starke Abhängigkeiten der Jodidwirkung von der Konzentration, die eine Steigerung oder Hemmung der Dehydrierung zur Folge haben. Gleichzeitig trat eine stark individuelle Abhängigkeit der Jodwirkung bei den zur Untersuchung kommenden Organen verschiedener Tiere auf. Lauten[2]) untersuchte den Einfluß von Jodid auf die Sauerstoffzehrung überlebender Gewebe, die im allgemeinen mit Ausnahme von bestimmten Konzentrationen nur wenig verändert werden. Herzig[3]) fand starke Veränderungen des Phosphatstoffwechsels durch Jodid. So wird u. a. die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure durch Jodid im Skelettmuskel beschleunigt. Die stärkste Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphorsäure tritt bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-8}$ auf, während der Einfluß auf die Zerlegung der Glyzerinphosphorsäure durch Jodid nur wenig angeregt wird.

In der vorliegenden Arbeit sollen einige intermediäre Kohlenhydratabbauvorgänge untersucht werden. Es handelt sich hier um die Milchsäurebildung aus Kohlenhydraten, ferner um das anaerobe Verschwinden der Milchsäure und um die Zuckerbildung in der Leber.

Die Versuchsanordnung entspricht der im hiesigen Institut üblichen. Die Jodidkonzentration in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen vermerkt.

---

[1]) G. Schulte-Hostede: Inaugural-Dissertation, Münster, 1932.

[2]) Lauten: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

[3]) Herzig: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

Versuchsserie I.

Der Skelettmuskel vom Kaninchen führt von zugesetzten Kohlenhydraten nur das Glykogen und die Hexosediphosphorsäure sehr leicht in Milchsäure über, nicht aber Glukose und Fruktose. Die Herzmuskulatur verhält sich umgekehrt: sie spaltet vor allem Glukose bis zur Milchsäure ab, nicht aber Glykogen. Für Untersuchungen der Milchsäurebildung aus Glykogen ist deshalb Skelettmuskulatur sehr geeignet.

Tabelle 1 gibt die Versuchsergebnisse wieder, die den Einfluß von Kaliumjodid auf die Milchsäurenachbildung aus den im Gewebe präformierten Kohlenhydraten und aus zugesetztem Glykogen und Hexosediphosphorsäure zeigen.

Tabelle I.

Skelettmuskel, Kaninchen

Versuch 2: Hund

Nr.	Zusatz	direkt	Null-vers.	Kontroll-vers.	Jodidkonzentration				
					1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
1	—	519	828	828	996	912	912	702	699
	Glykogen	519	828	1785	1800	1740	1296	1350	1686
	Hexosediphos.	519	828	1401	1518	1242	1311	1503	1362
2	—	444	732	732	840	786	777	780	777
	Hexosediphos.	444	732	1125	1155	936	1092	1167	1128
					1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
3	—	584	734	734	940	880	864	680	856
4	—	546	672	672	669	648	600	711	684
	Glykogen	546	672	1026	1071	1143	1107	1092	1146
	Hexosediphos.	546	672	1266	1170	1186	1170	1143	1266
5	Glykogen	543	669	1392	1302	1350	1440	1455	1293
	Hexosediphos.	543	669	1087	1200	1095	1182	1152	1044

Wie aus den Versuchen hervorgeht, greifen Jodsalze sehr stark in den intermediären Kohlenhydratabbau ein. Je nach der Konzentration der zur Wirkung kommenden Jodmengen ist die

Milchsäurebildung gesteigert oder gehemmt. Die stärkste Giftwirkung liegt durchaus nicht bei der höchsten Giftkonzentration, sondern eben bei stärkeren Verdünnungen, die für die einzelnen fermentativen Vorgänge ganz verschieden sein können. Die Milchsäurenachbildung aus den im Gewebe präformierten Kohlenhydraten — man muß da vor allem an das Glykogen und Hexosemonophosphorsäure denken — ist im Versuch 1 bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ stark gesteigert. Die Förderungswirkung läßt bei zunehmender Konzentration nach und schlägt bei $1 \cdot 10^{-5}$ in eine Hemmung um. Die Steigerung der Milchsäurebildung beträgt bei $1 \cdot 10^{-7}$ KJ 57 %, die Hemmung der Milchsäurebildung bei $1 \cdot 10^{-3}$ 42 %. Hundemuskulatur spricht auf Jodide anders an. Hier kommen nur Förderungswirkungen zur Beobachtung. Die Steigerung macht bei $1 \cdot 10^{-7}$ 38 % aus und bei der höchsten von uns angewendeten Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ 15 %.

Die starke individuelle Abhängigkeit der Jodwirkung vom Versuchstier ergibt sich beim Vergleich der Versuche 3 und 4, die wie Versuch 1 gleichfalls mit Kaninchenmuskulatur angestellt wurden, sich aber über einen größeren Konzentrationsbereich erstrecken. In Versuch 3 hat die Konzentration von $1 \cdot 10^{-11}$ die Milchsäurebildung enorm gefördert und zwar um 139 %, sie bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ dagegen maximal gehemmt und zwar um 36 %. Die Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ führt wiederum zu einer starken Vermehrung der Milchsäure (81 %). Die Milchsäurewerte betragen in Versuch 3 für die Konzentration $1 \cdot 10^{-9}$ 904 mg%, für $1 \cdot 10^{-7}$ 882 mg%, für 1.10^{-5} 228 mg% und für $1 \cdot 10^{-3}$ 720 mg%. Die Milchsäurewerte fallen in diesem Versuch von der höchsten Verdünnung $1 \cdot 10^{-11}$ ständig bis zu einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ ab und steigen dann wieder steil in die Höhe. In Versuch 4 gehen die Milchsäurewerte bereits von der stärksten Verdünnung ab bis zu der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ herunter und steigen dann wieder an. Der Kurvenverlauf entspricht also ganz einer Sinuskurve.

Durch Zusatz von Kohlenhydraten wird das Wirkungsbild weitgehend abgeändert. Es dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die beim Abbau der zugesetzten Verbindungen wirksamen Fermente eine andere Konzentrationsempfindlichkeit aufweisen und durch den Zusatz eines solchen Kohlenhydrats die übrigen Abbauvorgänge zurückgedrängt werden. In dem Versuch 1 wird der Glykogenabbau bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ um 51 % gehemmt, der Hexosediphosphorsäureabbau um 16 %, während die Milchsäurenachbildung aus den im Gewebe präformierten

Kohlenhydraten um 27 % gesteigert ist. Bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ wird die Milchsäurebildung aus Glykogen wesentlich schwächer herabgesetzt (45 %), aus Hexosediphosphorsäure dagegen um 18 % gesteigert, während aus den präformierten Kohlenhydraten nur 59 % des Kontrollversuch gebildet worden sind. Das Maximum der Hemmung liegt für die verschiedenen Kohlenhydrate bei Verwendung derselben Muskulatur bei ganz verschiedenen Konzentrationen, bei Glykogenversuch 1 — bei $1 \cdot 10^{-5}$ (51 %), für Hexosediphosphorsäure bei $1 \cdot 10^{-5}$ (28 %) und für die Milchsäurebildung ohne Zusatz bei $1 \cdot 10^{-3}$ (41 %). Dasselbe gilt für die maximal fördernden Konzentrationen, nämlich daß das Maximum für den Glykogenabbau bei $1 \cdot 10^{-7}$ (2 %), bei Hexosediphosphorsäure gleichfalls bei $1 \cdot 10^{-7}$ (+ 21 %) und bei $1 \cdot 10^{-3}$ (18 %) liegt. Bei der Milchsäurenachbildung aus den Kohlenhydraten des Muskels liegt es bei $1 \cdot 10^{-7}$ (+ 54 %).

In den übrigen Versuchen liegen die Verhältnisse ähnlich mit der Einschränkung, daß die maximale Hemmung und Förderung nach anderen Konzentrationen verschoben sind.

Versuchsserie II und III.

(Herz und Hirn.)

Zu den Glukoseabbauversuchen wurde Herzmuskel und Hirn verwandt. Es geschah deshalb, weil in diesen beiden Organen der Mechanismus des Glukoseabbaues verschieden ist. Im Herzmuskel entstehen intermediär Hexosephosphorsäureester, im Hirn dagegen nicht.

Der Einfluß des Kaliumjodids auf die beiden Abbauwege der Glukose, die beide zu Milchsäure führen, ist aus Tabelle II und III zu ersehen. Die höchsten Milchsäurewerte treten in beiden Organen in stärkeren Verdünnungen des Jodids auf. Im Herzmuskelversuch liegt dieses Maximum bei $1 \cdot 10^{-9}$ KJ, in Versuch 2 und 3 bei $1 \cdot 10^{-7}$. Die Milchsäurebildung ist besonders stark in Versuch 2 und 3 gesteigert, in Versuch 3 um 143 %, in Versuch 2 um 87 % und in Versuch 1 um 17 %. Mit ansteigender Konzentration nehmen die Milchsäurewerte ständig ab und gehen mit Ausnahme von Versuch 2 unter die Milchsäurewerte des Kontrollversuchs herunter. Die Hemmung macht in Versuch 1 bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ 42 % aus, in Versuch 3 17 %, während in Versuch 2 die Milchsäurebildung noch um 8 % gesteigert ist. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Konzentrationsempfindlichkeit der gleichen Organe von verschiedenen Tieren sehr erhebliche Abweichungen zeigen kann.

Tabelle II.

Herzmuskel, Hund

Nr.	Zusatz	direkt	Null-vers.	Kontroll-vers.	Jodidkonzentration				
					1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
1	Glukose	216	382	910	898	995	770	738	685
2	Glukose	368	504	1052	1134	1476	1530	1280	1096
3	— Glukose	156 „	324 „	324 504	330 665	282 732	270 760	192 635	196 474

Tabelle III.

Hirn, Hund

Glukosezusatz

Nr.	direkt	Null-versuch	Kontrolle Glukose	Jodidkonzentration				
				1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
1	90	135	812	985	885	866	715	675
2	150	234	849	894	924	846	690	636
				1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	1.10^{-2}	
3	189	225	1628	1430	1412	1311	1272	

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe verhält sich dem Jodkalium gegenüber qualitativ gleich. Die stärkste Förderungswirkung sehen wir in Versuch 1 bei der stärksten Verdünnung von $1 \cdot 10^{-11}$ KJ mit einer Steigerung von 26 %, in Versuch 2 bei $1 \cdot 10^{-9}$ mit einer Steigerung von 12 %. Die stärkste Hemmung haben wir bei der stärksten Konzentration, nämlich bei $1 \cdot 10^{-3}$ 20 % bzw. 34 %. In Versuch 3 beträgt die Hemmung bei der gleichen

Konzentration 25 %. Eine Steigerung der Milchsäurebildung tritt hier nicht auf, weil die Jodkonzentrationen in diesem Versuch zu hoch sind. Ob auch in Versuch 1 das Maximum der Milchsäurebildung bei der stärksten von uns verwendeten Verdünnung von $1 \cdot 10^{-11}$ bereits erreicht ist, läßt sich nicht entscheiden. Es wäre notwendig, den Konzentrationsbereich noch wesentlich zu erweitern.

Versuchsserie IV.

In den bisher besprochenen Versuchsserien wurde der Einfluß von Kaliumjodid auf die Milchsäurebildung untersucht. In den folgenden Versuchsserien soll der Einfluß von Jodid auf das anaerobe Verschwinden der Milchsäure behandelt werden. Bekanntlich war bis in die jüngste Zeit die Ansicht vorherrschend, daß der Organismus die Milchsäure nur in Gegenwart von Sauerstoff entgiften kann, indem er sie entweder verbrennt oder aber in Kohlenhydrate zurückverwandelt. Diese Resynthese der Milchsäure geht gleichfalls nur in Gegenwart von Sauerstoff vor sich. Einen weiteren Entgiftungsmechanismus der Milchsäure hat H a a r m a n n [1]) aufgefunden. Er zeigte, daß der Organismus auch in Abwesenheit von Sauerstoff Milchsäure zum Verschwinden bringen kann. Dieser anaerobe Milchsäureschwund ließ sich bisher nicht nachweisen, weil die im Gewebe aus den präformierten Kohlenhydraten nachgebildete Milchsäure die anaerob zum Verschwinden gebrachte Milchsäure überlagert. Ein anaerober Milchsäureschwund wird erst dann sichtbar, wenn die Milchsäurenachbildung im Gewebe unterdrückt wird. H a a r m a n n erreicht das durch Zusatz von Monobromessigsaurem Natrium in einer Konzentration von 1:500. Durch Zusatz von Laktat nimmt die Menge der anoxybiotisch verschwindenden Milchsäure zu. Besonders vorteilhaft ist der Laktatzusatz in all den Organen, die wie Leber und Hirn durch einen niedrigen Milchsäuregehalt ausgezeichnet sind. Leber- und Hirnversuche erhielten deswegen auch in unseren Versuchen einen Zusatz von Natriumlaktat.

Der Einfluß von Jodid auf den anaeroben Milchsäureschwund ist aus Tabelle 4 a und 4 b zu ersehen. Tabelle 4 a enthält die gefundenen Milchsäurewerte, Tabelle 4 b die Milchsäurewerte in % vom Anfangswert.

[1]) W. Haarmann: Biochem. Zeitschr. 256, S. 326, 1932.

Tabelle IVa.

Monobromacetat
Laktatzusatz

Nr.	direkt	Null-vers.	Kontrolle Monobromacetat	Jodidkonzentration					Organ	Versuchstier
				1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}		
1	1077	—	840	738	600	516	735	448	Leber	Hund
2	954	—	738	624	591	600	735	543	„	„
3	931	876	329	212	460	481	548	532	Hirn	„
4	2076	—	1778	1106	1212	—	1180	1470	„	„
5	1752	1440	1336	1148	1148	1570	1510	1220	„	„
6	584	734	514	514	536	540	520	466	Muskel	Kanin.
				1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}		
7	519	828	552	—	603	516	528	468	Muskel	Kanin.
8	927	—	546	540	690	693	639	447	Leber	Hund

Tabelle IVb.

Milchsäure: % vom Kontrollversuch

Nr.	Kontroll-versuch	Jodidkonzentration					Organ	Versuchstier
		1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}		
1	78	69	56	48	68	42	Leber	Hund
2	77	66	62	63	77	57	„	„
3	35	23	49	52	59	57	Hirn	„
4	85	53	58	—	57	71	„	„
5	76	66	66	90	86	70	„	„
6	88	88	92	93	89	88	Muskel	Kaninchen
		1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}		
7	106	—	116	100	102	90	Muskel	Kaninchen
8	59	58	74	75	69	48	Leber	Hund

Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist der Einfluß von Jodid auf den anaeroben Entgiftungsmechanismus der Milchsäure in den einzelnen Organen verschieden. In den Leberversuchen hat das Jodid den Milchsäureschwund besonders stark in stärkeren Verdünnungen und bei der höchsten Konzentration verbessert. In Versuch 8 bleibt bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-5}$ bis $1 \cdot 10^{-3}$ die fördernde Wirkung aus. Die maximalen Steigerungen betragen in Versuch 1, besonders bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-7}$ und $1 \cdot 10^{-3}$, weit über 100 % des Kontrollversuches. Es sind in diesem Versuch ohne Zusatz von Jodid 22 % der ursprünglich vorhandenen Milchsäure zum Verschwinden gebracht worden, bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ dagegen 52 %, das sind 137 % mehr als im Kontrollversuch, bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ KJ sogar 164 %. Auch in den Hirnversuchen tritt diese stark verbessernde Wirkung der Jodide in Erscheinung, jedoch nur bei den stärkeren Verdünnungen, während in höheren Konzentrationen weniger Milchsäure zum Verschwinden gebracht wird als in den Kontrollversuchen. In den Muskelversuchen läßt sich ein fördernder Einfluß der Jodide nicht feststellen.

Versuchsserie V.

Während in den bisherigen Versuchen Milchsäurebildung und -schwund Gegenstand der Untersuchungen war, soll in den folgenden Versuchen die Zuckerbildung in der Leber untersucht werden. Bekanntlich werden die Glykogendepots in der Leber nach dem Tode des Tieres in reduzierten Zucker überführt, die mit dem Blutzucker chemisch identisch sind. Im Gegensatz zu allen übrigen Organen wird dabei nur sehr wenig oder gar keine Milchsäure gebildet. Selbst zugesetztes Glykogen bewirkt keine Vermehrung der Milchsäure. Das Endprodukt des Glykogenstoffwechsels in der Leber ist Glukose. Stärke verhält sich wie Glykogen, was weiter nicht verwunderlich ist, da sie aus denselben Grundkörpern aufgebaut ist wie das Glykogen. Man faßt Glykogen und Stärke als glykosidisch gebundene γ-Glukose auf, die sich lediglich durch die Anzahl der im Molekül vereinten Glukosemoleküle unterscheiden.

In Tabelle 5 ist ein Versuch mit Leber vom Hund zusammengestellt.

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß Jodid die Stärkeverzuckerung in der Leber sehr stark beschleunigt. DieJodwirkung nimmt nicht mit der Konzentration zu, sondern führt

zu einem ausgesprochen wellenförmigen Verlauf der Glukosewerte. In unseren Versuchen treten zwei Maxima der Zuckerwerte auf und zwar bei der Konzentration von $1 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-5}$, die Zuckerbildung ist bei $1 \cdot 10^{-9}$ um 156 % gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert und bei $1 \cdot 10^{-5}$ um 90 %. Die geringste Wirkung beobachten wir bei der stärksten Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ um 23 %.

Tabelle V.

Leber, Hund

Versuchsanordnung	Glukose mg %	Glukosebildung mg %	Glukose-nachbildung mg %
direkt	3550	—	—
Nullversuch	3800	250	—
Stärke (Kontrolle)	4420	870	100
KJ 1.10^{-11}	4720	1170	134
1.10^{-10}	4830	1280	147
1.10^{-9}	5780	2230	256
1.10^{-8}	4720	1170	134
1.10^{-7}	4870	1320	152
1.10^{-6}	4740	1190	137
1.10^{-5}	5200	1650	190
1.10^{-4}	4690	1140	131
1.10^{-3}	4940	1390	160
1.10^{-2}	4620	1070	123

Zusammenfassung.

Der Einfluß von Kaliumjodid auf den intermediären Kohlenhydratabbau im Gewebe ist sehr stark. Die Jodwirkung ist in hohem Maße von der Jodkonzentration abhängig. Jedes getrennt untersuchte Fermentsystem zeigt seine besondere Konzentrationsempfindlichkeit. Die individuellen Schwankungen bei Verwendung von Tieren selbst derselben Art sind sehr groß. Die Milchsäurebildung aus Glukose in Herz- und Hirngewebe wird durch starke Verdünnungen angeregt und durch hohe Konzentrationen gehemmt. Das Optimum der Wirkung liegt in einem Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-7}$ bis $1 \cdot 10^{-11}$. Stärkere Verdünnungen als $1 \cdot 10^{-11}$ wurden nicht untersucht. Es ist sehr gut möglich, daß bei noch stärkeren Verdünnungen die Wirkungsrichtung sich umkehrt. Die Milchsäurebildung aus Glykogen und Hexosediphosphat wird je nach der Jodidkonzentration beschleunigt oder gehemmt. Die stärkste Hemmung des Hexosediphosphatabbaues tritt bei mittleren Verdünnungen auf. Das anaerobe Verschwinden der Milchsäure wird in Leber- und Hirngewebe durch kleine Jodidgaben stark gefördert, im Muskelgewebe sind nennenswerte Einwirkungen nicht feststellbar. Die Zuckerbildung in der Leber wird durch Jodide stark beschleunigt.

Lebenslauf.

Am 18. 12. 1908 wurde ich, Heinz Haake, als Sohn des Stadtoberinspektors Heinrich Haake zu Münster i. Westf. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule besuchte ich das staatliche Paulinische Gymnasium in Münster, wo ich Ostern 1928 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte Medizin in Wien, Innsbruck und Münster, wo ich nach dem Sommersemester 1930 die ärztliche Vorprüfung bestand. In dem Wintersemester 1933 legte ich dann an der hiesigen medizinischen Fakultät das medizinische Staatsexamen ab.